

Histoire contemporaine de la médecine. Cette redoutable leucémie est désormais presque toujours guérie sans chimiothérapie, par deux produits naturels, un dérivé de la vitamine A et l'arsenic. C'est le 1^{er} exemple d'un traitement réussi ciblant l'événement oncogénique et provoquant la réversibilité de la cellule maligne en une cellule différenciée.

HISTOIRE(S) de la leucémie aiguë promyélocytaire

LAURENT DEGOS

laurentdegos
@gmail.com

Le Pr Laurent Degos a dirigé le service d'hématologie adulte de l'hôpital Saint-Louis à Paris, puis la Haute Autorité de santé de sa création en 2005 jusqu'à 2010. Il vient de faire paraître l'ouvrage *Qui décide de ma vie & de ma mort ? 25 questions de bioéthique* (Paris, Éditions du Pommier, 2015, 90 pages, 12 €)



La victoire contre la leucémie aiguë promyélocytaire résulte d'une succession de petites histoires que nous allons exposer ici. Reprenons d'abord les éléments du décor initial : en 1957, le Norvégien Leif Hillestad avait décrit cette leucémie par « *la présence de cellules ressemblant à des promyélocytes dans le sang (et la moelle osseuse), des hémorragies nombreuses et une évolution fatale rapide en peu de semaines* ». Deux ans après, Jacques Caen étudiait la fibrinopénie acquise qui lui était associée, tandis qu'un peu plus tard, en 1984, l'équipe de Jean Bernard rapportait des rémissions obtenues grâce à de fortes doses d'anthracyclines. Mais le traitement aggravait le syndrome hémorragique. La controverse entre fibrinolyse primaire ou secondaire due à une coagulopathie intravasculaire disséminée fit couler beaucoup d'encre.

En 1977, Janet Rowley avait découvert, pour sa part, que la maladie était associée à une translocation entre les chromosomes 15 et 17 (translocation chromosomique t[15;17]), ce qui permit d'individualiser ce sous-type de leucémie aiguë myéloblastique dénommée M3 dans la nomenclature FAB (*French, American, British*).

Deux histoires remettent en question le dogme de l'irréversibilité de la malignité

Au congrès de la Société internationale de génétique à Berkeley (États-Unis) en 1973, après la présentation du système HLA par Jean Dausset que j'accompagnais, Leo Sachs fit une communication surprenante. Ce chercheur de Rehovot (Israël), qui en 1963 avait réussi la culture de cellules myéloïdes normales de souris, rapportait en séance plénière des résultats obtenus sur des lignées de



L'hôpital Sainte-Marie à Shanghai en 1907

cellules leucémiques de souris qu'il arrivait à multiplier grâce à des facteurs de croissance (qu'il dénommait avec des termes hébreux et qui s'appelleront plus tard G-CSF, M-CSF, GM-CSF et IL3) ou à transformer en cellules quasi normales par des facteurs de différenciation ! Ce discours peu écouté par les généticiens car les expériences étaient menées dans des conditions artificielles (lignées cellulaires, étude *in vitro*) et sans génétique formelle, m'impressionna fortement car pour la première fois j'entendais qu'une cellule maligne pouvait être modifiée, ce qui contredisait le dogme de son irréversibilité.

La seconde histoire est celle d'un résultat clinique inattendu. Nous suivions à l'hôpital Saint-Louis à Paris, en juin 1980, une femme de 50 ans atteinte d'une leucémie aiguë myéloblastique, résistante à tout traitement et dont la maladie très évolutive s'était compliquée d'une septicémie à levures. Elle était presque mourante et nous avions pris la décision d'un retour à son domicile en Bretagne pour que sa famille puisse être présente auprès d'elle. J'avais conseillé à son médecin traitant de lui donner de très faibles doses de cytosine arabinoside (Ara-cytine), soit 10 mg matin et soir par voie sous-cutanée, afin de retarder de quelques heures l'évolution fatale. Mais quelle ne fut pas ma surprise, trois mois plus tard, de retrouver cette patiente en parfaite forme à ma consul-

tation ! Son médecin m'indiquait qu'il avait été difficile de poursuivre le traitement conseillé mais que progressivement ses anomalies sanguines s'étaient amendées. N'était-ce pas un phénomène de même nature que celui décrit par Leo Sachs ? Deux autres cas de patients traités efficacement permettaient de conclure à une possible différenciation de la maladie sous l'effet du médicament.¹ Un cas avec une anomalie chromosomique persistante en rémission complète a confirmé cette hypothèse. Le dogme de l'irréversibilité de la cellule maligne s'effondrait !

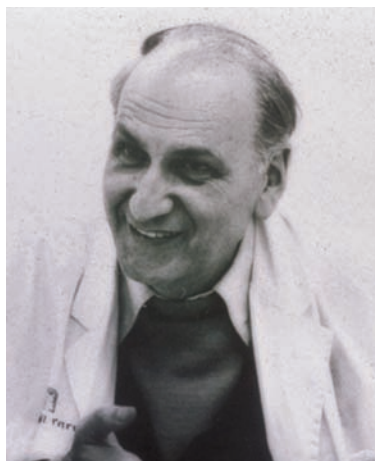
D'un dîner à une coopération franco-chinoise établissant le traitement

Un essai thérapeutique utilisant de faibles doses d'Aracytine pendant trois semaines administrées à des personnes âgées atteintes de leucémie aiguë myéloblastique montrait qu'une rémission complète était obtenue chez 35 % des malades. Cependant, l'effet cytotoxique se mêlait à l'effet de différenciation.

La lignée cellulaire humaine HL60 (n'ayant pas la translocation t[15;17] mais un seul chromosome 17), et la lignée cellulaire U917 étaient connues comme à l'origine de cellules dont de multiples produits obtenaient facilement une différenciation. Christine Chomienne, jeune interne qui avait mis au point en 1985 une culture en 6 jours en milieu liquide, avait entrepris de cultiver, en présence de tous ces produits différenciants ainsi que d'antimitotiques à faible concentration, des cellules « fraîches » recueillies par ponction médullaire sur des patients atteints de divers types de leucémie aiguë. On s'aperçut que si l'Aracytine et d'autres antimitotiques (comme l'aclacynomycine) avaient le double effet de différencier et de ralentir la prolifération cellulaire, l'acide rétinoïque avait, pour sa part, un effet spectaculaire sur les cellules leucémiques issues de patients atteints de leucémie aiguë promyélocytaire. En sa présence, les cellules anormales subissaient une maturation normale jusqu'à leur différenciation terminale en polynucléaires en 6 jours ! Une grande surprise.

Or les seuls rétinoïdes disponibles, réservés à des indications dermatologiques, étaient en Europe l'étrétinate, inefficace *in vitro* sur cette leucémie, et aux États-Unis l'acide 13-cis rétinoïque (Roaccutane) efficace, à condition d'une forte concentration. Seul l'acide tout-trans rétinoïque (ATRA), dérivé naturel de la vitamine A, était efficace à faible concentration. Les industriels qui disposaient de la molécule ne voulurent pas la fabriquer afin de réserver la classe des rétinoïdes aux maladies cutanées.

Un dîner au printemps 1985 débloqua la situation. Air France avait offert un voyage au Pr Wang Zhen Yi. Ce médecin, doyen de l'université médicale de Shanghai n° 2, avait été formé dans les années 1930 à l'hôpital associé « Sainte-Marie » de la branche médicale de l'uni-



Leo Sachs

versité jésuite « Aurore » de Shanghai. Cet homme de fière allure, paraissant plus jeune que son âge et parlant un français impeccable, vint rendre visite à son élève Chen Zhu qui travaillait depuis 1 an à l'institut d'hématologie de l'hôpital Saint-Louis auprès de Marie-Thérèse Daniel. Celle-ci les invita tous les deux à un dîner chez elle, auquel je fus également convié avec mon épouse. Au cours du repas, je racontai au Pr Wang nos découvertes et l'effet spécifique de l'ATRA sur la différenciation de la cellule maligne de la leucémie aiguë promyélocytaire, ce qui l'intéressa, d'autant que « remettre dans le droit chemin » correspond bien à la philosophie chinoise. Comme je lui disais l'impossibilité de se procurer le médicament, il me répondit qu'il le ferait fabri-

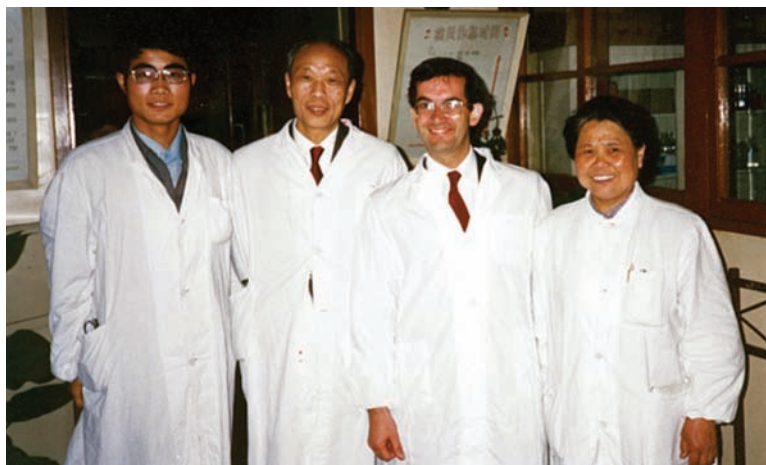
quer à Shanghai ! Cette soirée a été récemment racontée dans une vidéo par Chen Zhu, vice-président de l'Assemblée du peuple après avoir été ministre de la Santé.

J'ai examiné en 1987 les premiers patients traités à Shanghai : ils ne subissaient pas de période d'aplasie, n'avaient pas besoin de transfusion, et on observait une différenciation progressive de leurs cellules leucémiques en 1 mois grâce à la prise de 9 comprimés par jour. Le médicament nous a été transmis par le Pr Wang dans les valises des étudiants chinois qui venaient en France. L'étude chinoise, publiée en 1988, a montré l'effet bénéfique sur les malades en première intention et notre étude a confirmé cet effet sur les malades en rechute.

Deux effets indésirables ont terni ces résultats impressionnants. D'une part, tous les malades rechutaient entre 6 et 12 mois du fait d'un catabolisme de l'excès de vitamine A et, d'autre part, certains étaient atteints d'un syndrome grave d'activation leucocytaire, associant de la fièvre, une augmentation rapide des globules blancs, une atteinte des séreuses, une insuffisance rénale, ce que l'on a appelé « l'ATRA syndrome ». Nous avons pris en France la décision de prescrire d'abord l'ATRA pour obtenir, sans problème hémorragique, la rémission complète de la maladie chez tous les patients, puis de consolider ensuite cet état par une chimiothérapie. Ainsi, le taux de guérison sans rechute ultérieure est passé, comparé à la seule chimiothérapie, de 25 % à 75 %. Afin de contrecarrer l'apparition de l'ATRA syndrome, nous prescrivions, avec une corticothérapie associée, la chimiothérapie dès le premier signe du syndrome. Les deux effets indésirables disparaurent, soulevant le grand espoir de guérir la plupart des patients atteints de cette leucémie la plus sévère.

Difficultés et scepticisme à surmonter

L'ATRA que recevaient les malades en France était fabriqué en Chine. En juin 1989, à la suite des événements de la place Tian'anmen, les autorités françaises prirent la décision de rompre toute relation avec la Chine. Je contactai alors les laboratoires Roche >>>

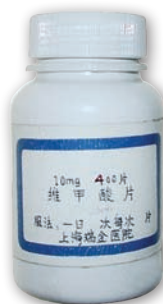


France qui acceptèrent de fabriquer le médicament pour les malades traités en France sous mon entière responsabilité.

Loretta Itri, vice-présidente de Roche Nutley (États-Unis), présida une réunion à Paris sur la controverse au sujet de l'effet neutralisant ou neutre des anticorps anti-interféron apparus lors du traitement de la leucémie à tricholeucocytes. J'en profitai pour lui faire part de nos résultats et lui demander de produire de façon officielle l'ATRA. Elle m'engagea à en parler à son mari, Raymond Warrell, au moment du dîner, ce que je fis. Celui-ci me répondit qu'une leucémie était un état irréversible et que la leucémie aiguë à promyélocytes était liée, en outre, à des défauts chromosomiques impossibles à réparer. Devant mon insistance, il m'invita à en parler au *Memorial Sloan-Kettering Cancer Center* à New York. J'y exposai mes résultats avec des photographies de la différenciation des cellules. Toute la direction scientifique de l'institution était présente. Au déjeuner qui a suivi cette conférence, Raymond Warrell demanda à son épouse de faire fabriquer un million de gélules par Roche Nutley. La situation était débloquée.

Quelques mois après le premier article de Huang Ming Er et *al.* qui rapportait l'effet sur les premiers malades traités en Chine,² nous avons soumis à la revue *Blood* deux publications, l'un pour exposer nos résultats *in vitro* (Christine Chomienne)³ et l'autre sur notre essai clinique (Sylvie Castaigne).⁴ Le journal publia nos photographies en couverture et associa aux articles un éditorial de Peter Wiernick dont le titre était : « La leucémie aiguë promyélocytaire : une autre pseudo-leucémie ? ». Son argumentaire se fondait sur le fait que l'état d'irréversibilité de la cellule maligne définissait les cancers et les leucémies. L'auteur concluait que la leucémie aiguë promyélocytaire n'est donc pas une leucémie, reproduisant ainsi la même confusion causée par l'anémie de Biermer : la vitamine A ou la vitamine B12 transforme les cellules apparemment anormales de la lignée rouge ou blanche. Le dogme de l'irréversibilité de la cellule maligne était encore toujours bien ancré dans les esprits en 1990 !

En 1987, à l'hôpital Rui Jin de Shanghai : Huang Ming Er, Wang Zhen Yi, Laurent Degos, Mme Chang.



Flacon contenant les comprimés d'ATRA fabriqués en Chine

Couverture de *Blood* montrant la différenciation des cellules de leucémie aiguë promyélocytaire (cellule de la moelle osseuse avant et après traitement par ATRA)

De l'effet thérapeutique à la biologie moléculaire

La translocation t(15;17) était la marque de la leucémie aiguë promyélocytaire, seule leucémie sensible aux rétinoïdes. Marie-Geneviève Mattei, à Marseille, venait de localiser le gène codant le récepteur alpha de l'acide rétinoïque (RARA) sur le même bras que la translocation du chromosome 17 sans grande précision, et Martin Petkovitch, à Strasbourg chez Pierre Chambon, venait de cloner le gène de ce récepteur. Je supposais malgré le scepticisme de bon nombre de cytogénéticiens que la susceptibilité aux rétinoïdes devait être en lien avec une possible localisation de ce gène sur la translocation. Ayant obtenu, avec Christine Chomienne, la sonde du RARA, nous avons fait des études des ARN (*Northern Blots*) et trouvé dans les seules leucémies aiguës promyélocytaires une anomalie de taille de l'ARN du récepteur. Nous étions sur la voie : l'ARN (et donc le gène) codant le récepteur de l'acide rétinoïque est anormal. L'article rapportant ces données, proposé au *New England Journal of Medicine*, fut rejeté, prétextant un polymorphisme du gène (ou un artefact) car un travail similaire américain n'avait pas trouvé d'anomalie. Nous ne connaissions pas cette publication : en l'examinant de près, nous vîmes que l'auteur avait mis le blot à l'envers, alors que l'anomalie était bien présente. Conforté par cela, nous décidâmes d'aller jusqu'au gène. C'est alors que je contactai Hughes de Thé qui travaillait auprès d'Anne Dejean à l'Institut Pasteur. Il avait cloné le récepteur bêta de l'acide rétinoïque. Il ne comprenait pas comment un produit pouvait être actif alors que le récepteur de ce même produit était cassé. Ce paradoxe l'intriguait. Pour disposer d'assez de matériel biologique, Roland Berger et Michel Lanotte, à l'institut d'hématologie de l'hôpital Saint-Louis, mirent au point un clone cellulaire (NB4) à partir des cellules d'une patiente atteinte de leucémie aiguë promyélocytaire. Le séquençage confirma l'hypothèse : le gène RARA est cassé au point de rupture de la translocation sur le chromosome 17 et rabouté à un autre gène jusqu'alors inconnu, le gène *PML* (pour *ProMyelocyte Leukemia*) situé sur le chromosome 15.⁵ La même année, deux autres équipes (anglaise avec Ellen Solomon en « marchant » sur le chromosome 17 et italienne avec Pier Giuseppe Pelicci en testant de nombreux gènes potentiels) ont aussi localisé le gène du récepteur alpha de l'acide rétinoïque sur le site de la translocation. Puis le tandem



Institut Pasteur-hôpital Saint Louis a séquencé le gène *PML* en même temps que l'équipe américaine de Ron Evans, ce qui a permis une publication simultanée dans la revue *Cell*.⁶

Progrès cliniques et retour à la biologie cellulaire

En 1991, le premier essai thérapeutique contrôlé mené par

Pierre Fenaux comparant la chimiothérapie seule avec la même chimiothérapie précédée par l'ATRA apportait des résultats si démonstratifs que l'essai était arrêté au 18^e mois.⁷ En 1993, un deuxième essai contrôlé européen toujours dirigé par Pierre Fenaux démontrait la supériorité de l'association ATRA et chimiothérapie administrés simultanément par rapport à l'administration décalée (ATRA puis chimiothérapie après la rémission complète). À cette période débutait un essai américain et australien, qui nous parut peu éthique vis-à-vis des patients inclus, comparant l'effet de la présence ou de l'absence d'ATRA dans le traitement prescrit. Nous avons aussi testé le rôle positif d'un traitement d'entretien pendant 2 ans, obtenant ainsi un taux de guérison de 85 % des patients par rapport aux 25 % par la chimiothérapie seule. Enfin, des tests précis utilisant une PCR inverse permettaient de voir la disparition progressive de l'ARN néoformé par la translocation et de mettre au point un diagnostic moléculaire de la maladie. D'autres essais italiens (GINEMA), espagnols (PETHEMA), américains, australiens, japonais, allemands et autres ont confirmé le rôle de l'ATRA dans cette maladie.

Mais il fallait comprendre comment ce gène RARA tronqué associé à un bout du gène PML pouvait induire une leucémie et pourquoi l'acide rétinoïque remettait la cellule dans la voie de la maturation.

Tout d'abord, le récepteur RARA et donc l'acide rétinoïque jouent un grand rôle dans la différenciation myéloïde. Philippe Rousselot, en transférant le gène de fusion *PML-RARA*, a rendu la lignée cellulaire HL60 insensible à l'action de l'acide rétinoïque à faible concentration (interférant de façon dominante avec la maturation myéloïde) mais redevenant sensible à plus forte concentration (effet thérapeutique). Un blocage de maturation apparaît donc lorsque le gène hybride est présent.

Le gène *PML* a été l'objet de divers travaux de biologie cellulaire. Marie-Thérèse Daniel avec Hughes de Thé a reconnu sa présence à la surface de corps nucléaires dans les cellules normales myéloïdes. Ces corps sont disloqués en morceaux dans les cellules de leucémie aiguë promyélocytaire, et ils se reconstruisent très vite dès l'apport d'acide rétinoïque. Si le récepteur RARA joue un rôle dans la différenciation cellulaire, *PML* joue un rôle dans la leucémogénèse. De nombreux travaux, notamment ceux de Pier Giuseppe Pelicci de Pérouse (Italie) et ceux d'Hughes de Thé ont montré des associations du corps nucléaire avec divers composants dont la P53 connue pour être impliquée dans la cancérogenèse, l'apoptose et la réparation de l'ADN.

Dix ans plus tard : l'effet de l'arsenic

En 1971, déjà, un groupe de l'université d'Harbin en Mandchourie utilisait l'arsenic, un produit de la médecine traditionnelle chinoise, pour traiter des cancers.



Laurent Degos et Wang Zhenyi lors de la remise du prix de la Fondation de recherche contre le cancer General Motors en 1994

En 1992, dans un journal chinois relativement confidentiel, il rapportait l'effet sur les leucémies aiguës promyélocytaires d'un mélange contenant 1 % d'arsenic et des traces de chlorure de mercure (AL-1 ou Anti Cancer-1) : une rémission complète était obtenue chez 21 des 32 patients traités. Des travaux plus précis ont été rapportés par deux équipes d'Harbin à la réunion de la Société chinoise d'hématologie à Dalian, en 1995, à laquelle j'avais été invité ainsi que le Japonais Ruizo Ohno. Puis l'équipe de Shanghai, autour de Chen Zhu, a repris le traitement d'Harbin, utilisant le trioxyde d'arsenic à la dose de 10 mg par jour par voie intraveineuse et conduisant des études *in vitro* pour comprendre cet

effet aussi spectaculaire et durable que celui de l'ATRA. Chez les patients traités, de même qu'après l'administration de l'ATRA, le syndrome hémorragique disparaissait rapidement, et une différenciation des cellules anormales se faisait progressivement, conduisant à une apoptose cellulaire.

C'est ainsi qu'un second produit ayant les mêmes effets thérapeutiques mais n'étant pas relié directement au récepteur RARA venait compléter l'histoire du traitement de la leucémie aiguë promyélocytaire. Ce résultat clinique était aussitôt confirmé par le *Memorial Sloan-Kettering Cancer Center* à New York. On se remémora aussi qu'en 1894 des traités français de médecine rapportaient, sans apporter de détails, que certaines leucémies étaient sensibles à la liqueur de Fowler, qui contient de l'arsenic.

Il restait à comprendre pourquoi et comment deux produits aussi différents avaient le même effet ? Une coopération entre Chen Zhu à Shanghai et Hughes de Thé à Paris a permis d'identifier le mécanisme de l'effet thérapeutique. Pour résumer une histoire longue associant des études moléculaires et cellulaires et des tests chez la souris atteinte de leucémie promyélocytaire similaire à celle de l'homme (par transgénèse ou par transplantation de cellules malignes), on peut dire que les deux produits ATRA et arsenic entraînent la dégradation de la molécule hybride *PML-RARA* responsable de la leucémie aiguë promyélocytaire. L'acide rétinoïque s'attache sur la partie du récepteur RARA tronqué, ce qui enclenche un estampillage (ubiquitination) amenant la molécule dans l'orifice du broyeur cellulaire (protéasome) ressemblant à un moulin de poivre, et cette molécule en sort en petits morceaux. L'arsenic prend la molécule hybride *PML-RARA* par l'autre bout, du côté de *PML*, provoquant une « sumoylation », qui enclenche aussi une dégradation par le même protéasome. Deux produits font disparaître la molécule oncogène, chacun ayant un point d'action différent sur la molécule oncogénique *PML-RARA*.

Valérie Lallement et Hughes de Thé⁸ ont montré que ce double traitement, administré aux souris >>>



Boîte contenant le trioxyde d'arsenic pour injection intraveineuse fabriqué en Chine

atteintes de leucémie aiguë promyélocytaire transplantées, les guérit quasi définitivement. Pendant ce temps, les nombreux essais thérapeutiques effectués par différents groupes affinaient le traitement optimal, sachant que les premiers essais chinois associant ATRA et arsenic (et la chimiothérapie) comportaient une toxicité hépatique non négligeable. Les équipes italiennes (GINEMA) menée par Francesco

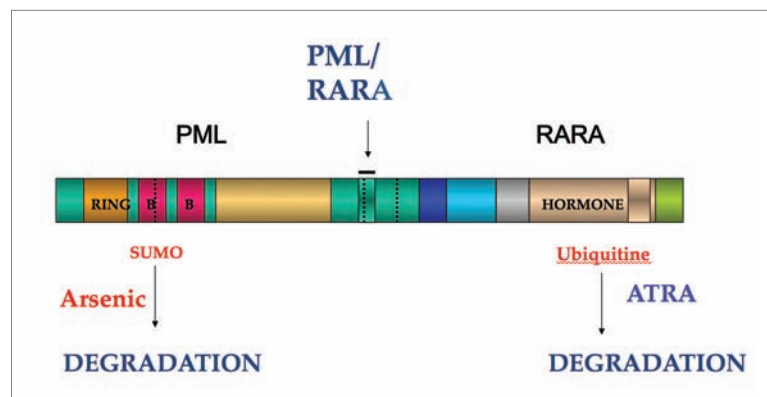
Lo-Cocco et espagnoles (PETHEMA) avec Miguel Sanz ont comparé le protocole comprenant ATRA et chimiothérapie à l'association ATRA et arsenic sans chimiothérapie : ils n'ont trouvé aucune différence, et obtenu d'excellents résultats sans chimiothérapie.⁹ Cela a été confirmé par les Anglais, avec Alan Burnett. Aucun effet toxique particulier lié à l'association des deux médicaments n'a été enregistré.

Pour la première fois, une leucémie, la leucémie aiguë promyélocytaire, était guérie dans sa forme habituelle par une association comprenant deux produits naturels sans chimiothérapie (celle-ci étant réservée aux cas hyperleucocytaires).

Trente ans après

Depuis le fameux dîner où Wang Zhenyi avait pris la décision de faire fabriquer l'ATRA au vu de nos résultats, 30 années ont permis de guérir sans chimiothérapie la plus sévère des leucémies aiguës. Le mécanisme d'action et le ciblage de la molécule responsable PML-RARA se font par deux produits, l'ATRA et l'arsenic, chacun pointant une extrémité de cette molécule hybride et l'entraînant vers sa dégradation. La leucémogénèse est aussi mieux comprise, le produit hybride PML-RARA interférant de façon dominante avec la chaîne de réaction de deux voies : celle du récepteur de l'acide rétinoïque, facteur de transcription, conduisant normalement à la différenciation myéloïde et celle de PML qui sert de ciment au corps nucléaire, permettant d'associer des produits conduisant à l'apoptose et régulant l'autorenouveau cellulaire. Ainsi, d'un seul coup, la translocation t(15;17) a pour effet de bloquer la maturation myéloïde et de déréguler l'autorenouveau et l'apoptose cellulaires.

Mécanisme d'action de l'acide tout-trans rétinoïque (ATRA) et de l'arsenic



Mais un nouvel obstacle surgit : alors que l'arsenic guérit les malades, il ne peut être prescrit en Europe en première intention. L'Agence européenne des médicaments (EMA) rejette la demande d'autorisation présentée par le laboratoire pharmaceutique Teva qui fabrique le produit parce qu'il n'a pas fait les essais thérapeutiques ! Tous les hématologues responsables des essais cliniques se sont concertés et ont écrit une lettre commune à l'EMA. Le débat est ouvert... et on espère que l'arsenic sera disponible en première intention, dans un futur proche, pour les malades : une transgression pour les régulateurs !

L'auteur remercie tous les chefs de laboratoires et de groupes cliniques ainsi que les membres de leurs équipes de l'hôpital Saint-Louis qui ont collaboré à cette entreprise (ordre chronologique du début de coopération) : Marie-Thérèse Daniel, Christine Chomienne, Sylvie Castaigne, Philippe Rousselot, Hughes de Thé (et Anne Dejean à l'Institut Pasteur), Pierre Fenaux, Michel Lanotte et Roland Berger, Hervé Dombret, Emmanuel Raffoux... et les équipes chinoises menées par Wang Zhen Yi, puis par Chen Zhu et Chen Sai Juan.

RÉFÉRENCES

Articles marquant les étapes clés.

1. Housset M, Daniel MT, Degos L. Small doses of ARA-C in the treatment of acute myeloid leukaemia: differentiation of myeloid leukaemia cells? Br J Haematol 1982;51:125-9.
2. Huang M, Yu-Chen Y, Shu-Rong C, et al. Use of all trans retinoic acid in the treatment of acute promyelocytic leukemia Blood 1988 ; 72 : 567-72
3. Chomienne C, Ballerini P, Balitrand N, et al. All-trans retinoic acid in acute promyelocytic leukemias. II. In vitro studies: structure-function relationship. Blood 1990;76:1710-7.
4. Castaigne S, Chomienne C, Daniel MT, et al. All-trans retinoic acid as a differentiation therapy for acute promyelocytic leukemia. I. Clinical results. Blood 1990;76:1704-9.
5. de Thé H, Chomienne C, Lanotte M, Degos L, Dejean A. The t(15;17) translocation of acute promyelocytic leukaemia fuses the retinoic acid receptor alpha gene to a novel transcribed locus. Nature 1990;347:558-61.
6. de Thé H, Lavau C, Marchio A, Chomienne C, Degos L, Dejean A. The PML-RAR alpha fusion mRNA generated by the t(15;17) translocation in acute promyelocytic leukemia encodes a functionally altered RARA. Cell 1991;66:675-84.
7. Fenaux P, Castaigne S, Chomienne C, et al. All-trans retinoic acid followed by intensive chemotherapy gives a high complete remission rate and prolonged remissions in newly diagnosed acute promyelocytic leukemia. Blood 1992;80:2176-81.
8. Lallemand-Breitenbach V, Guillemin MC, Janin A, et al. Retinoic acid and arsenic synergize to eradicate leukemic cells in a mouse model of acute promyelocytic leukemia. J Exp Med 1999;189:1043-52.
9. Lo-Coco F, Avvisati G, Vignetti M, et al; for Gruppo Italiano Malattie Ematologiche dell'Adulto, the German-Austrian Acute Myeloid Leukemia Study Group, and Study Alliance Leukemia). Retinoic Acid and Arsenic Trioxide for Acute Promyelocytic Leukemia. N Engl J Med 2013;369:111-21.

Pour une bibliographie plus complète voir aussi : Degos L. The history of acute promyelocytic leukemia. Br J Haem 2003;122:539-53).